

Toleranzentwicklung
bei Langzeitnitraten

Karl-Heinz Krause

Diss. München
1985

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. E. Buchborn

Toleranzentwicklung bei Langzeitnitraten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Heinz Krause

aus
Schwabach

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.K.Theisen

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1985

Gliederung

1. Einleitung
2. Methodik und Patientengut
 - 2.1. Prüfparameter
 - 2.1.1. Hämodynamische und elektrokardiographische Prüfparameter
 - 2.1.2. Plasmaspiegel
 - 2.2. Anlage der Studie
 - 2.3. Datenanalyse
 - 2.4. Kontrolle der Patientencompliance
 - 2.5. Patientengut
 - 2.5.1. Einschlusskriterien
 - 2.5.2. Abbruchkriterien
 - 2.5.3. Gesamtkollektiv
 - 2.5.4. 1x80mg-Gruppe
 - 2.5.2. 2x80mg-Gruppe
 - 2.5.6. Vergleich der durch Randomisierung entstandenen Gruppen
3. Ergebnisse
 - 3.1. 1x80mg-Gruppe
 - 3.1.1. Ruhewerte
 - 3.1.2. Belastungswerte
 - 3.1.3. Graphische Darstellung von Einzelwerten
 - 3.1.4. Plasmaspiegel
 - 3.2. 2x80mg-Gruppe
 - 3.2.1. Ruhewerte
 - 3.2.2. Belastungswerte
 - 3.2.3. Graphische Darstellung von Einzelwerten
 - 3.2.4. Plasmaspiegel
 - 3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte sämtlicher Prüfparameter beider Gruppen
 - 3.4. Compliance-Kontrollen
4. Diskussion
 - 4.1. Ergebnisse
 - 4.1.1. Statistik
 - 4.1.2. Einzelwerte
 - 4.2. Patientencompliance
 - 4.3. Methodik
 - 4.3.1. Prüfparameter
 - 4.3.2. Anlage der Studie
 - 4.4. Unterschiede in den Gruppen
 - 4.5. Aktueller Stand der Diskussion um Nitrattoleranz
 - 4.6. Theoretische Vorstellungen über die Entwicklung von Nitrattoleranz
 - 4.7. Therapieempfehlung aufgrund unserer Studienergebnisse
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Seit über hundert Jahren ist die antianginöse Wirkung von gewissen organischen Stickstoffverbindungen bekannt. 1857 beobachtete T. Lauder Brunton das Verschwinden von Angina pectoris innerhalb von 30 bis 60 Sekunden nach Inhalation von Amylnitrit (10). 1879 berichtete William Mondale über erfolgreiche Couplierung von Angina pectoris-Anfällen durch sublingual appliziertes Nitroglycerin. Sublingual appliziertes Nitroglycerin und das später entwickelte Isosorbiddinitrat nimmt seither weltweit in der Therapie des akuten Angina pectoris-Anfalles eine zentrale Stellung ein. Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer ist Nitroglycerin für die Angina pectoris-Prophylaxe jedoch wenig geeignet. Es werden daher verschiedene längerwirkende Nitrate in der Angina-pectoris-Prophylaxe eingesetzt, das meistverwendete ist Isosorbiddinitrat (ISDN).

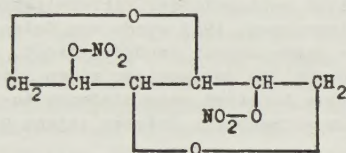


Abb.1. Chemische Struktur von Isosorbiddinitrat

Auch Nitroglycerin in retardierter Form und Isosorbid-5-mononitrat (5-ISMN), der antianginös wirksame Hauptmetabolit von ISDN, haben in neuerer Zeit Eingang in die Prophylaktische Angina pectoris-Therapie gefunden.

Voraussetzung für die antianginöse Wirkung ist das Vorhandensein einer oder mehrerer Nitrat-Ester-Gruppen ($-C-O-NO_2$) oder Nitrit-Ester-Gruppen ($-C-O-NO$). Keine antianginöse Wirkung besitzen Nitroverbindungen ($-C-NO_2$), Nitroglycerin heisst eigentlich Glyceryltrinitrat und ist eine Nitrat-Ester-Verbindung. Die therapeutische Wirksamkeit der Nitrat ist über deren vasodilatatorische Wirkung zu erklären. Verminderter Sauerstoffbedarf durch Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße und dadurch bedingter Reduktion der cardialen Vorlast wird heute von den meisten Autoren als Ursache der antianginösen Wirkung angenommen. Die klinische Wirkung einer Einmaldosis von Nitraten - Wirkungen und Nebenwirkungen der verschiedenen Nitrate sind in etwa vergleichbar - besteht in erhöhter Belastbarkeit, geringerer Angina pectoris-Häufigkeit, Reduktion der ST-Streckensenkung und Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction unter Belastung, sowie Blutdruckabfall und Frequenzanstieg.

Die wichtigste unerwünschte Wirkung der Nitrate ist der sogenannte Nitratkopschmerz. Er ist häufig und kann sehr schwer sein, nimmt aber gewöhnlich nach mehreren Tagen Nitrataufnahme ab. Schwindel und Schwächegefühl können im Rahmen der blutdrucksenkenden Wirkung der Nitrate auftreten, auch diese unerwünschte Wirkung nimmt

innerhalb weniger Tage ab. In Einzelfällen wurde ein Arzneimittelenxanthem beobachtet. Die oben beschriebene "Toleranzentwicklung" bezüglich unerwünschter Nitratwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel, Schwächegefühl) ist seit langem bekannt. Sie wurde insbesondere bei Arbeitern in Sprengstofffabriken, die sehr hohe Nitroglycerindosen inhalieren, beobachtet. Kopfschmerzen, Schwindel und Schwächegefühl verschwinden innerhalb weniger Tage nach Beginn der Arbeit, können jedoch bereits nach einem mehrtägigen Fernbleiben von der Arbeitsstelle in vollem Ausmass wieder auftreten, was von den Arbeitern als Montagskrankheit bezeichnet wird.

Während also die Toleranzentwicklung bezüglich der genannten unerwünschten Nitratwirkungen seit langem bekannt ist, wurde der Toleranzentwicklung bezüglich antianginöser Nitratwirkung lange Zeit keine Bedeutung beigemessen. 1969 wurde von Goldberg und Mitarbeitern (19) die erste Arbeit veröffentlicht, in der eine Toleranzentwicklung bezüglich der antianginösen Nitratwirkung beschrieben wird. Weitere Arbeiten verschiedener Autoren, die ähnliche Beobachtungen machten, folgten (siehe Diskussion).

In einer 1981 veröffentlichten tierexperimentellen Untersuchung mit 5-ISMN ergaben sich Hinweise darauf, dass das Dosierungsintervall für die Toleranzentwicklung eine Rolle spielt und dass bei einem zwölfstündigen Dosierungsintervall auch - für Hunde - relativ hohe Dosen nicht zu einer Toleranzentwicklung führen. Toleranzstudien beim Menschen mit der Gabe von hohen Einzeldosen und zwölfstündigen Dosierungsintervallen lagen bislang nicht vor.

Es war Ziel dieser Studie zu prüfen, ob und wenn ja in welchem Ausmass, nach 14-tägiger Gabe von ISDN ret. 80 in 12 bzw. 24-stündigen Abständen eine Toleranzentwicklung auftritt. Unter Toleranzentwicklung wird verstanden, dass die Wirkung einer 80mg-Tablette in Bezug auf Intensität oder Dauer abgeschwächt ist, bzw. verloren geht.

2. Methodik und Patientengut

2.1. Prüfparameter

2.1.1. Hämodynamische und elektrokardiographische Prüfparameter

Folgende Parameter wurden untersucht:

systolischer Blutdruck	=RRS
diastolischer Blutdruck	=RRD
Herzfrequenz	=HF
ST-Streckensenkung	=ST
globale linksventrikuläre Auswurffrac-tion	=EF
regionale linksventrikuläre Auswurffrac-tion	
- antero-septal	=AS
- apikal-inferior	=AI
- postero-lateral	=PL

maximale linksventrikuläre Auswurfrate	=PER
maximale linksventrikuläre Füllungsrate	=PFR
enddiastolische Counts	=EDC

Bei jedem Patienten werden insgesamt 8 Untersuchungen (4 am Untersuchungstag I, 4 am Untersuchungstag II) durchgeführt, mit Messungen sämtlicher Prüfparameter in Ruhe und unter Belastung (Die Ruhe-ST-Streckensenkung ist immer 0, da eine Ruhe-ST-Streckensenkung grösser 0 als Ausschlusskriterium gilt).

Jede dieser 8 Untersuchungen verläuft identisch, alle Patienten werden zu allen Zeitpunkten am gleichen Prüfplatz untersucht. Am Morgen eines jeden Untersuchungstages werden, nach Rasieren des Brusthaares, die EKG-Elektroden fixiert, die dann den ganzen Tag an derselben Stelle bleiben, um ableitungsbedingte Schwankungen zu vermeiden. Um eine Abschwächung der radioaktiven Strahlung - was die Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie beeinflussen könnte - auf ein Minimum zu reduzieren, werden spezielle Silberelektroden verwendet.

Die elektrokardiographischen Aufzeichnungen erfolgen über ein Standardsystem mit 12 Ableitungen auf einem Dreikanalschreiber (Firma Schiller, Schweiz) bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec und zwar eineinhalb und drei Minuten nach Beginn jeder Belastungsstufe über einen Zeitraum von 15 Sekunden.

Der Patient befindet sich während der gesamten Untersuchung in halbsitzender Position auf einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (ELP 500, Firma Bosch), die Beine befinden sich unter Herzniveau. Über der Herzregion ist eine mobile Gamma-Kamera (Picker, DynaMo, 37 Photomultiplier, mikroprozessorgesteuerte Qualitätskontrolle) positioniert. Zur Berechnung der radionuklid-ventrikulographischen Parameter werden Aufnahmen in linksschräger Projektion angefertigt.

Zunächst werden sämtliche Prüfparameter in Ruhe bestimmt. Dann wird der Patient, je nach Leistungsfähigkeit mit 50 oder 80 Watt beginnend, belastet. Die Belastung wird in 3-Minuten-Abständen und 30-Watt-Schritten gesteigert. Der Endpunkt einer jeden Belastung liegt bei der Wattzahl, die ohne antiischämische Medikation maximal erreicht wird. Die letzte Belastungsstufe lag somit für die verschiedenen Patienten bei einer verschiedenen Wattzahl, war aber beim einzelnen Patienten während aller Untersuchungen gleich. Während dieser letzten Belastungsstufe wurden noch einmal sämtliche Prüfparameter bestimmt.

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde während aller Untersuchungen von der gleichen Person am gleichen Arm bestimmt, Methode nach Riva-Rocci.

Die Herzfrequenz wurde aus dem mitgeschriebenen Elektrokardiogramm bestimmt.

Die Messung der ST-Streckensenkung erfolgte Ende der letzten Belastungsstufe und zwar in der Brustwandableitung mit der maxi-

malen ST-Streckensenkung, 0,08 sec. hinter dem J-Punkt. Bei allen Messungen der ST-Streckensenkung eines bestimmten Patienten wird die gleiche Ableitung verwendet. Die Bestimmung der restlichen Parameter erfolgt radionuklid-ventrikulographisch. Der Patient bekommt zu diesem Zweck jeweils am Morgen der beiden Untersuchungstage eine Injektion mit 25mCi 99-m-Technetium, wodurch eine radioaktive Markierung der Erythrozyten des Patienten in vivo erfolgt. Die Halbwertszeit von 99-m-Technetium liegt bei 6 Stunden. Mittels der über der Herzregion positionierten Gamma-Kamera kann die radioaktive Strahlung der technetium-99-m-markierten Erythrozyten aufgezeichnet werden und zwar werden 21 Bilder (frames) pro Herzzyklus angefertigt. Es entstehen dadurch 21 Bilder, die aus der Überlagerung der Binnenräume beider Ventrikel, Vorhöfe und der grossen herznahen Gefässe bestehen. Der Binnenraum des linken Ventrikels ist von dem Interventrikularseptum und dem linksventrikulärem Myokard - beides kommt als nicht-radioaktive Struktur zur Darstellung - umgeben. Er lässt sich daher, vor allem in linksschräger Projektion, relativ gut von den restlichen Herzbinnenräumen und den grossen Gefässen abgrenzen. Als einzige arbiträre Entscheidung bei der Auswertung der Radionuklidventrikulographie hat der Auswerter diesen, dem linken Ventrikelhohlraum entsprechenden Bereich, ungefähr durch ein Rechteck einzugrenzen. Das vollautomatische Programm des Computers bestimmt dann für jeden der 21 Bilder die linksventrikulären Grenzen und die Anzahl der radioaktiven Counts über dem linken Ventrikel. Die so bestimmten Werte werden bezüglich der radioaktiven Untergrundstrahlung korrigiert. Der Computer erstellt dann eine Kurve, deren Ordinate die Zeit eines RR-Intervalls und deren Abzisse die gemessene Radioaktivität ist. Das Minimum der Kurve ist dann die Endsystole, die globale linksventrikuläre Auswurf fraktion (= ejection fraction = EF) berechnet sich dann aus den endsystolischen Counts (= Counts am Minimum der Kurve).

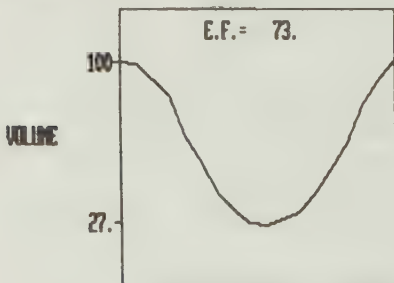


Abb.2.1. Kurve der globalen linksventrikulären Auswurf fraktion (Kopie eines Originaldokuments)

Durch die erste Ableitung der Zeit-Radioaktivitätskurve ergibt sich eine Kurve, in der die Änderung der Radioaktivität (als Mass für die Volumenänderung) aufgetragen wird. Das Minimum dieser Kurve entspricht der maximalen Auswurfrate (= peak ejection rate = PER), das Maximum dieser Kurve entspricht der maximalen Füllungsrate (= peak filling rate = PFR). PER und PFR werden ausgedrückt als "enddiastolische Counts pro sec.", d.h. die beiden sind keine absoluten Zahlen, sondern vom enddiastolischen Volumen abhängig.

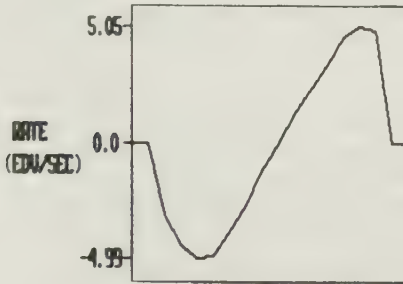


Abb.2.2. Erste Ableitung der Kurve der Auswurffraktion mit der maximalen Auswurfrate als Minimum und der maximalen Füllungsrate als Maximum der Kurve (Kopie eines Originaldokuments)

Zur Berechnung der regionalen Auswurffraktion wird- ebenfalls in linksschräger Projektion - die dem linken Ventrikel entsprechende Region in 4 Quadranten aufgeteilt. Der rechte untere Quadrant entspricht dem antero-lateralen Bereich, der linke untere dem apikal-inferiorem Bereich und der linke obere Quadrant dem postero-lateralen Bereich. Der rechte ober Quadrant wird nicht verwendet.

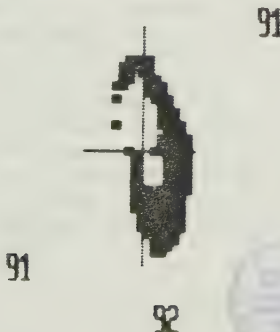


Abb.2.3. Bildliche Darstellung der regionalen linksventrikulären Auswurffraktion (Kopie eines Originaldokumentes)

Die regionale Auswurffraktion berechnet sich dann - in Analogie zur globalen Auswurffraktion - aus den enddiastolischen und endsystolischen Counts im entsprechenden Quadranten.

Da die enddiastolischen und endsystolischen Counts pro Frame (= 1/21 Herzzyklus) bestimmt werden und somit frequenzabhängig von Patient zu Patient einem verschiedenen Zeitraum entsprechen würden, müssen die Werte auf Counts pro Millisekunde umgerechnet werden, um frequenzunabhängige Werte zu bekommen. Da pro Untersuchungstag nur eine morgendliche Technetium-99-m-Injektion erfolgt, müssen die Counts auch bezüglich der Halbwertszeit von Technetium-99-m (6 Stunden) hochgerechnet werden, um die zu verschiedenen Zeitpunkten (0, 2, 6, 12 h nach Tec.-Injektion) bestimmten Counts vergleichen zu können.

2.1.2. Plasmaspiegel

An jedem Untersuchungstag werden 6 und 12 Stunden nach Tabletten-einnahme Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Isosorbiddinitrat und seiner vasoaktiven Hauptmetaboliten 5-Isosorbidmononitrat und 2-Isosorbidmononitrat durchgeführt. Das Blut wird dazu sofort nach Entnahme in gekühlte Röhrchen gegeben und in einer Zentrifuge bei +4°C mit 1200 rpm abzentrifugiert. Das Plasma wird im Tiefgefrorenen Zustand zu den Laboratorien der Firma Sanol Schwarz, Monheim, gesandt, wo die Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt werden.

2.2. Anlage der Studie

Die Studie besteht aus einer Placebo-Phase und einer Medikamentenphase. Die mehrtägige Placebo-Phase wurde stationär durchgeführt. Alle anti-ischämischen Medikamente wurden abgesetzt, anderer Medikamente, insbesondere Antihypertensiva und Antiarrhythmika werden beibehalten, bzw. umgestellt, wenn es sich um Beta-blocker oder Calciumantagonisten handelt. Die Patienten werden angehalten im Falle von Angina pectoris Nitro-Spray oder -Kapseln einzunehmen. Die Studie ist zu diesem Zeitpunkt einfach blind bezüglich Placebogabe. Während der Placebophase wird, zusätzlich zu einem vor Aufnahme des Patienten in die Studie durchgeführten Belastungs-EKG, ein weiteres Belastungs-EKG durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der ST-Streckensenkung zu sichern. Untersuchungen, die für die Auswertung der Studie verwendet werden, werden während der Placebophase nicht durchgeführt. Die Placebophase dient auch der Sicherung der Tatsache, dass mehrere Tage lang keine Langzeit-Nitrate und keine anderen anti-ischämischen Medikamente - mit Ausnahme von Nitro-Spray oder -Kapseln bei Angina pectoris - eingenommen wurden.

An die Placebo-Phase schliesst sich der erste Untersuchungstag (UT I) an. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt eine randomisierte Aufteilung der Patienten in Gruppe I (1x80mg ISDN ret., d.h. morgens Verum und abends Placebo) und Gruppe II (2x80mg ISDN ret., d.h. morgens und abends Verum). Während der nun folgenden 14-

tägigen Medikamentenphase werden die Patienten nach Hause entlassen. Die Studie ist jetzt doppelblind bezüglich der ISDN-Dosierung. An die Medikamentenphase schliesst sich der Untersuchungstag II (UTII) an.

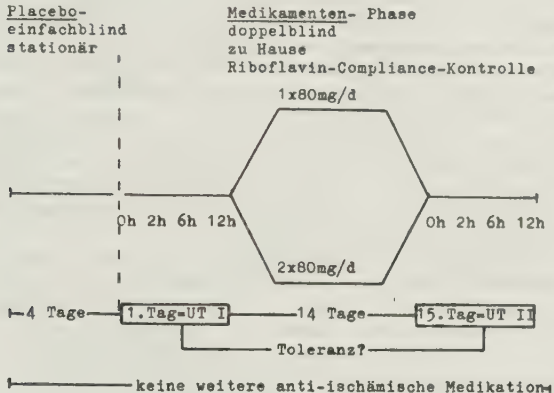


Abb.3.4.Graphische Darstellung des Studiendesigns

Untersuchungstag I und Untersuchungstag II sind gleichartig aufgebaut. Morgens vor Tabletteneinnahme, 2 h, 6 h und 12 h nach Tabletteneinnahme werden sämtliche Parameter in Ruhe und unter Belastung bestimmt. Zusätzlich werden an beiden Untersuchungstagen 6 und 12 Stunden nach ISDN-Einnahme die Plasmaspiegel von ISDN und seinen Hauptmetaboliten bestimmt. Die 0-h-Untersuchung am Untersuchungstag I ist somit ohne antiischämische Medikation durchgeführt und dient als Masstab für das Ausmass der Ischämie im unbehandelten Zustand. Die 0-h-Untersuchung am Untersuchungstag II ist für Gruppe I 24 Stunden nach Verum-Einnahme, für Gruppe II 12 Stunden nach Verum-Einnahme. Die 2-h-, 6-h- und 12-h-Werte am Untersuchungstag I beschreiben die akute Wirkung einer 80-mg-Tablette ISDN ret., die 2-h-, 6-h- und 12-h-Werte am Untersuchungstag II beschreiben die Wirkung einer 80-mg-Tablette ISDN ret. nach 14-tägiger Einnahme in 24-stündigen Abständen (Gruppe I), bzw. 12-stündigen Abständen (Gruppe II).

2.3.Datenanalyse

Die Frage der Toleranzentwicklung bezüglich der gewählten Parameter soll durch statistische Analyse der Daten geprüft werden. Als entscheidende Parameter werden ST-Streckensenkung und die globale linksventrikuläre Auswurfraction unter Belastung betrachtet. Für die statistische Analyse werden nur die Werte 2 und 6 Stunden nach Tabletteneinnahme verwendet, da die Qualität der szintigraphischen Aufzeichnungen 12 Stunden nach Isotopen-Injektion nicht mehr gut genug ist, um entscheidende Schlussfolgerungen daraus abzuleiten.

In der statistischen Analyse kann zwischen einer vollständigen, einer unvollständigen und keiner Toleranzentwicklung unterschieden werden.

Als Voraussetzung für jede Toleranzanalyse muss selbstverständlich bei der akuten Testung eine Wirkung nachweisbar sein, die in unserer Studie durch einen signifikanten Unterschied des Wertes vor Tabletteneinnahme gegenüber den Werten 2 und 6 Stunden nach Tabletteneinnahme am Untersuchungstag I belegt ist.

Keine Toleranzentwicklung liegt vor, wenn sich die Werte nach Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag II nicht signifikant von denen am Untersuchungstag I unterscheiden.

Unvollständige Toleranzentwicklung (= Wirkungsabschwächung) liegt vor, wenn die Ischämieparameter am Untersuchungstag II sich zwar signifikant gegenüber den Werten am Untersuchungstag I verschlechtern, jedoch noch signifikant besser sind als die medikamentenfreien Werte (Untersuchungstag I, 0 h).

Vollständige Toleranzentwicklung (Wirkungsverlust) liegt vor, wenn sich die Werte am Untersuchungstag II signifikant gegenüber Untersuchungstag I verschlechtern und keine Wirkung mehr gegenüber dem medikamentenfreien Wert nachweisbar ist.

Eine so präzise statistische Trennung des Datenmaterials lässt sich nur bei sehr grossen Fallzahlen durchführen, so dass in unserem Fall der kleinen Statistik, insbesondere dem Verlauf der Mittelwerte auch eine grosse Rolle zukommt. Trotzdem ist für die entscheidenden Aussagen der Arbeit statistische Signifikanz Voraussetzung.

Alle Prüfungen von Signifikanzen innerhalb der Gruppe werden mit dem gepaarten T-Test durchgeführt.

Der Vergleich der durch Randomisierung entstandenen Gruppen erfolgt durch den T-Test für unabhängige Stichproben.

Wir sind uns der Problematik der multiplen T-Testung (18,45) durchaus bewusst. Ein unserer Studie adäquates varianzanalytisches Modell existiert jedoch nicht, so dass die multiple T-Testung immer noch als die geeignetste Methode erscheint (20).

Nach Bonferoni berechnet sich bei multiplen T-Testungen die Irrtumswahrscheinlichkeit (= P-Wert) dadurch, dass man den beim einfachen T-Test erhaltenen p-Wert mit der Anzahl der mit dem entsprechenden Messwert maximal durchgeführten T-Testungen multipliziert (18). In unserem Fall liegt die maximale Anzahl der T-Testungen pro Wert bei 5 (die 12-h-Werte wurden nicht auf statistische Signifikanz untersucht), sodass die beim T-test erhaltenen p-Werte mit 5 multipliziert werden müssen.

Das heisst praktisch, dass für die berechneten T-Werte ein Signifikanzniveau von 1% verwendet werden muss, um ein tatsächliches Signifikanzniveau von 5% zu erhalten und somit auf dem 5-Prozentniveau statistisch gesicherte Aussagen machen zu können.

Eine graphische Darstellung der Einzelwerte wird für die 2- und

6-Stundenwerte der globalen linksventrikulären Auswurffrac-tion und der ST-Streckensenkung ausgeführt (bezüglich der Schwierig-keiten einer intraindividuellen Analyse siehe Diskussion).

2.4. Kontrolle der Patientencompliance

Zur Compliance-Kontrolle werde die Verum- und Placebo-Tablet-ten mit 1mg Riboflavin markiert, das mittels einer Fluoreszenz-lampe im Urin nachgewiesen werden kann. Die Patienten werden aufgefordert, während der gesamten Medikamentenphase (mit Aus-nahme von Untersuchungstag I und II, an denen die Tablettenein-nahme von den Prüfern direkt kontrolliert wird) 2 Stunden nach Tabletteneinnahme Urin in eigens dafür vorgesehenen lichtun-durchlässigen Fläschchen zu sammeln. Die Urinproben wurden täglich vom Patienten in bereits frankierten und adressierten Päckchen an die Prüfer gesandt.

Zum Ausschluss von falsch positiven Urinproben auf Grund von Aufnahme grösserer Riboflavinmengen mit der Nahrung wurden die Patienten gebeten keine grösseren Mengen von Hefe, Getreide, Hülsenfrüchten, Gewürzen, Milch, Käse sowie Obstsaften zu sich zu nehmen.

2.5. Patientengut

2.5.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in die Studie ist eine angiographisch dokumentierte koronare Herzerkrankung, bei der mindestens eine der drei grossen Koronararterien um mindes-tens 75% stenosierte ist. Bei dem Patienten muss anamnestisch eine chronisch-stabile Belastungs-Angina-pectoris bestehen. Ergometrisch muss eine reproduzierbare (2 Belastungsversuche) Angina pectoris mit einer Belastungs-ST-Streckensenkung von mindestens 0,15 mV - gemessen 0,08 ms hinter dem J-Punkt - auszulösen sein.

Die Angina pectoris des Patienten muss auf Nitrate ansprechen, Non-Responders sind, da es sich um eine Toleranzstudie handelt, von der Studie ausgeschlossen. Die linksventrikuläre Funktion muss gut (Auswurffrac-tion grösser 55%), ohne Zeichen eines transmuralen Myokardinfarktes sein. Im EKG muss ein Sinusrhythmus bestehen. Es dürfen keine gehäuften Extrasystolen, Schenkelblockbilder, Zeichen eines Präexzitations-syndromes oder eine Ruhe-ST-Streckensenkung bestehen, da bei die-sen Zuständen die radionuklidventrikulographischen bzw. elektro-kardiographischen Ergebnisse nicht sicher aussagefähig sind. Wegen der Strahlenbelastung durfte keine Schwangerschaft vorlie-gen.

2.5.2. Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien wurden festgelegt: komplexe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, sowie zunehmende Angina-pectoris-Häufig-keit und somit die Notwendigkeit einer die Studie möglicherweise entscheidend beeinflussenden Änderung der medikamentösen The-ra-pie.

2.5.3. Gesamtkollektiv

Es wurden insgesamt 22 Patienten (21 Männer, 1 Frau) untersucht, die nach den in 2.5.1. genannten Kriterien ausgewählt wurden. Abbruch der Studie auf Grund der in 2.5.2. genannten Kriterien war in keinem Fall notwendig. Das Alter der Patienten lag zwischen 33 und 67 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 52,4 Jahren.

Die Koronarangiographie hatte in 8 Fällen eine 3-Gefässerkrankung, in 6 Fällen eine 2-Gefässerkrankung und in 8 Fällen eine 1-Gefässerkrankung ergeben.

2.5.4. Gruppe I

Gruppe I bestand aus 9 Männern und einer Frau, Das Alter der Patienten lag zwischen 33 und 63 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 51,1 Jahren.

Bei zwei Patienten bestand eine 3-Gefässerkrankung, bei 4 Patienten eine 2-Gefässerkrankung und bei 4 Patienten eine 1-Gefässerkrankung.

2.5.2. Gruppe II

Gruppe II bestand aus 12 Männern. Das Alter der Patienten lag zwischen 41 und 67 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 53,5 Jahren.

Bei 6 Patienten bestand eine 3-Gefässerkrankung, bei 2 Patienten eine 2-Gefässerkrankung und bei 4 Patienten eine 1-Gefässerkrankung.

2.5.3. Vergleich der durch Randomisierung entstandenen Gruppen

Die am ersten Untersuchungstag bestimmten Prüfparameter können zum Vergleich beider Gruppen verwendet werden, da sie für beide Gruppen unter identischen Bedingungen, nämlich nach einer mehrtägigen Placebophase stattfinden.

Die ST-Streckensenkung am Untersuchungstag I liegt vor ISDN-Einnahme bei $0,208 \pm 0,059$ mV in Gruppe I gegenüber $0,236 \pm 0,067$ in Gruppe II, 2 Stunden nach ISDN-Einnahme bei $0,035 \pm 0,053$ in Gruppe I gegenüber $0,067 \pm 0,075$ in Gruppe II und 6 Stunden nach ISDN-Einnahme bei $0,030 \pm 0,043$ mV in Gruppe I gegenüber $0,087 \pm 0,063$ mV in Gruppe II. Die linksventrikuläre Auswurffrac-tion unter Belastung lag vor ISDN-Einnahme bei $52,1 \pm 8,1\%$ in Gruppe I gegenüber $51,9 \pm 15,8\%$ in Gruppe II, 2 Stunden nach Tabletteneinnahme bei $66,7 \pm 8,9\%$ in Gruppe I gegenüber $61,9 \pm 13,4\%$ in Gruppe II, 6 Stunden nach Tabletteneinnahme bei $69,5 \pm 10,9\%$ in Gruppe I gegenüber $61,8 \pm 12,2\%$ in Gruppe II.

Der durchschnittliche ISDN-Plasmaspiegel lag in Gruppe I bei $28,6 \pm 20,3$ ng/ml 6 Stunden und bei $6,0 \pm 4,1$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme gegenüber $27,4 \pm 32,4$ ng/ml 6 Stunden und $12,1 \pm 24,0$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme in Gruppe II.

Der durchschnittliche 5-ISMN-Spiegel lag in Gruppe I bei $448,6 \pm 217,5$ ng/ml 6 Stunden und $312,7 \pm 93,8$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme gegenüber $329 \pm 126,6$ ng/ml 2 Stunden und $283,6 \pm 54,0$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme in Gruppe II.

Der durchschnittliche 2-ISMN-Spiegel lag in Gruppe I bei $96,6 \pm 44,0$ ng/ml 6 Stunden und $35,2 \pm 9,4$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme gegenüber $88,5 \pm 41,7$ ng/ml 6 Stunden und $36,5 \pm 10,0$ ng/ml 12 Stunden nach Tabletteneinnahme in Gruppe II.

Für alle Unterschiede in Gruppe I und II ergeben sich im T-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanzen.

3. Ergebnisse

3.1. 1x80mg-Gruppe

Am Untersuchungstag I lässt sich signifikante Nitratwirkung nachweisen als Anstieg der Herzfrequenz 2 Stunden nach Tabletteneinnahme (von 72 ± 9 auf 89 ± 15), Anstieg der apikal-inferioren regionalen Auswurfraction 2 und 6 Stunden nach Nitrategieinnahme (von 71 ± 9 auf 84 ± 9 bzw. $86 \pm 9\%$), sowie der maximalen Auswurfraction 2 und 6 Stunden nach Tabletteneinnahme ($2,8 \pm 0,3$ auf $3,4 \pm 0,3$ bzw. $3,7 \pm 0,6$ l/sec) signifikant an. Bei all diesen Werten erfolgt kein statistisch signifikanter Wirkungsverlust nach 2 Wochen.

Keine signifikante Nitratwirkung in Ruhe lässt sich für den systolischen und diastolischen Blutdruck, die globale linksventrikuläre Auswurfraction, die maximale Füllungsrate sowie die enddiastolischen Counts nachweisen.

3.1.2. Belastungswerte

Am Untersuchungstag I lässt sich an signifikanter Nitratwirkung nachweisen: Reduktion der ST-Streckensenkung nach 2 und 6 Stunden (von $2,08 \pm 0,59$ auf $0,35 \pm 0,52$ bzw. $0,30 \pm 0,43$ mm), Anstieg der globalen Auswurfraction nach 2 und 6 Stunden (von 52 ± 8 auf 67 ± 9 bzw. $69 \pm 11\%$), der anteroseptalen Auswurfraction nach 6 Stunden (von 52 ± 14 auf $74 \pm 13\%$), der posterolateralen Auswurfraction nach 2 und 6 Stunden (von 71 ± 17 auf 85 ± 11 bzw. $83 \pm 12\%$), Anstieg der maximalen Auswurfraction nach 2 und 6 Stunden (von $3,0 \pm 0,8$ auf $4,5 \pm 0,8$ bzw. $5,2 \pm 1,3$ l/s), Anstieg der maximalen Füllungsrate nach 2 Stunden (von $3,6 \pm 1,5$ auf $4,5 \pm 1,8$ l/sec). Für keinen dieser Werte lässt sich ein statistisch signifikanter Wirkungsverlust nach 2 Wochen Nitrategieinnahme nachweisen.

Keine signifikante Nitratwirkung unter Belastung ergab sich für den systolischen und diastolischen Blutdruck, Herzfrequenz, sowie die enddiastolischen Counts.

3.1.3. Graphische Darstellung von Einzelwerten

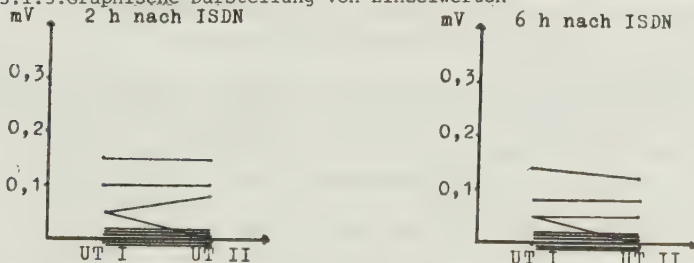


Abb.3.1. ST-Streckensenkung nach ISDN-Einnahme am Untersuchungstag I (UTI) und Untersuchungstag II (UTII) in der 1x80mg-Gruppe

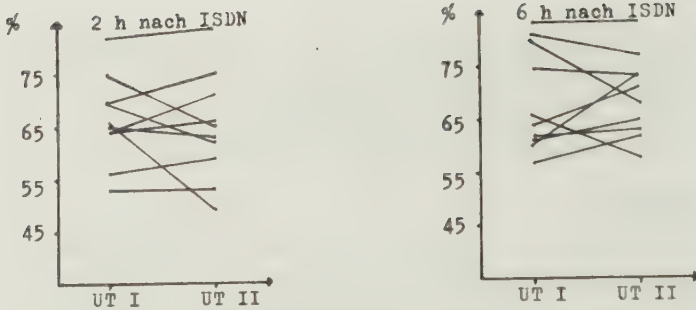


Abb.3.2. Belastungsauswurfraction nach ISDN-Einnahme am Untersuchungstag I (UTI) und Untersuchungstag II (UTII) in der 180mg-Gruppe

3.1.4. Plasmaspiegel

Es gibt keine statistisch signifikanten Änderungen der Plasmaspiegel von ISDN und seinen Hauptmetaboliten am Untersuchungstag I gegenüber Untersuchungstag II.

3.2. 2x80mg-Gruppe

3.2.1. Ruhewerte

Signifikante Nitratwirkung lässt sich 2 und 6 Stunden nach Nitrataufnahme als Anstieg der Herzfrequenz (von 67 ± 12 auf 84 ± 14 bzw. 83 ± 14), der anteroseptalen und apikalinferioren regionalen Auswurfraction (anteroseptal: von 54 ± 11 auf 65 ± 18 bzw. $61 \pm 11\%$, apikalinferior: von 76 ± 9 auf 88 ± 11 bzw. $87 \pm 7\%$), sowie der maximalen Auswurfraction (von $2,7 \pm 0,4$ auf $3,6 \pm 0,9$ bzw. $3,5 \pm 0,6$ l/s) nachweisen.

Signifikante Wirkungsabschwächung am 2. Untersuchungstag ergibt sich für die apikal-Inferiore Auswurfraction 2 Stunden nach Nitrataufnahme (von 88 ± 11 auf $81 \pm 14\%$), zu diesem Zeitpunkt ist auch kein signifikante Wirkung mehr gegenüber dem medikamentenfreien Wert (untersuchungstag I, 0 Stunden) mehr nachweisbar. Keine signifikante Nitratwirkung in Ruhe lässt sich für den diastolischen und systolischen Blutdruck, die globale, sowie posterolaterale regionale Auswurfraction, die maximale Füllungsrate und die enddiastolischen Counts nachweisen.

3.2.2. Belastungswerte

Am Untersuchungstag I lässt sich an signifikanter Nitratwirkung nachweisen: Abfall des diastolischen Blutdruckes nach 2 und 6 Stunden (von 109 ± 10 auf 102 ± 12 bzw. 98 ± 14 mmHg), Anstieg der Herzfrequenz nach 2 und 6 Stunden (von 67 ± 12 auf 84 ± 14 bzw. 83 ± 14), Reduktion der ST-Strecken-Senkung nach 2 und 6 Stunden (von $0,24 \pm 0,04$ auf $0,07 \pm 0,06$ bzw. $0,09 \pm 0,06$), Anstieg der globalen, sowie der apikal-inferioren und posterolateralen

regionalen Auswurfraction nach 2 und 6 Stunden (global: von 52 ± 16 auf 62 ± 13 bzw. 62 ± 12 %, apikal-inferior: von 62 ± 23 auf 79 ± 21 bzw. 76 ± 18 , posterolateral: von 68 ± 14 auf 76 ± 12 bzw. 74 ± 12 %), der maximalen Auswurfraten nach 6 Stunden (von $3,5 \pm 1,4$ auf $4,4 \pm 1,5$ l/s), sowie der maximalen Füllungsrate nach 2 Stunden (von $3,5 \pm 1,7$ auf $4,3 \pm 1,4$ l/s).

Signifikante Wirkungsabschwächung am Untersuchungstag II gegenüber dem Untersuchungstag I ergab sich für den diastolischen Blutdruck nach 6 Stunden (von 96 ± 14 auf 105 ± 14 mmHg), für die Herzfrequenz nach 6 Stunden (von 140 ± 18 auf 132 ± 15) sowie für die ST-Streckensenkung nach 2 Stunden (von $0,07 \pm 0,07$ auf $0,13 \pm 0,08$ mV). Bei dem diastolischen Blutdruck und der Herzfrequenz am 2. Untersuchungstag nach 6 Stunden ergab sich keine signifikante Wirkung mehr gegenüber dem medikamentenfreien Wert (Untersuchungstag I, 0 h). Die Reduktion der ST-Streckensenkung hingegen war auch am 2. Untersuchungstag signifikant gegenüber dem medikamentenfreien Wert.

Tendenzielle Abnahme der Nitratwirkung ohne Erreichen statistischer Signifikanz ergab sich für alle restlichen Prüfparameter unter Belastung (siehe graphische Darstellung).

Keine signifikante Nitratwirkung unter Belastung am Untersuchungstag I ergab sich für den systolischen Blutdruck, sowie die enddiastolischen Counts.

3.2.3. Graphische Darstellung von Einzelwerten

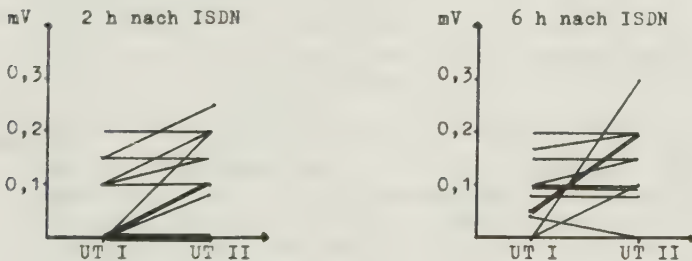


Abb.3.3. ST-Streckensenkung nach ISDN-Einnahme am Untersuchungstag I (UTI) und Untersuchungstag II (UTII) in der 2x80mg-Gruppe

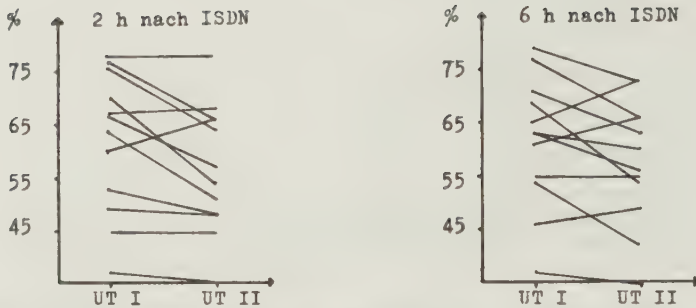


Abb.3.4. Belastungsauswurf fraktion nach ISDN-Einnahme am Untersuchungstag I (UTI) und Untersuchungstag II (UTII) in der 2x80mg-Gruppe.

3.2.4. Plasmaspiegel

Der 5-Isosorbidmononitrat-Spiegel 6 Stunden nach Tabletteneinnahme war am Untersuchungstag II gegenüber dem Untersuchungstag I signifikant erhöht (330 ± 127 gegenüber 559 ± 188 ng/ml). Für den 12-Stundenwert von 5-Isosorbidmononitrat und für die Werte von 2-Isosorbidmononitrat und Isosorbiddinitrat ergaben sich keine signifikanten Veränderungen, tendenziell ergab sich jedoch eine Erhöhung für alle 6-Stunden-Werte.

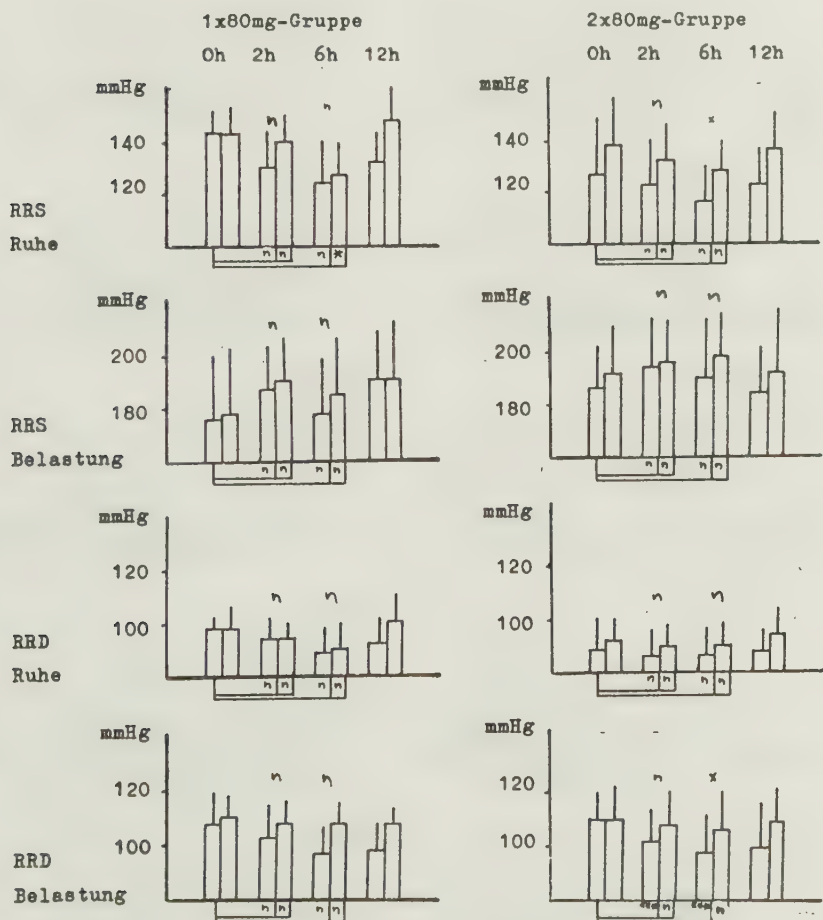
3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte sämtlicher Prüfparameter

Es folgt eine graphische Darstellung der Mittelwerte sämtlicher Prüfparameter. Die links stehenden Kurven betreffen die 1x80mg-Gruppe, die rechts stehenden die 2x80mg-Gruppe. Ganz links wird der Prüfparameter angegeben, die Bedeutung der Abkürzungen ist in 2.1. aufgeführt. Jede Kurve besteht aus 4 Doppelsäulen, die linke Hälfte einer jeden Doppelsäule entspricht dem Untersuchungstag I, also der akuten Nitratwirkung, die rechte Hälfte einer jeden Doppelsäule entspricht dem Untersuchungstag II, also der chronischen Nitratwirkung. Die erste Doppelsäule stellt den Messwert vor Nitateinnahme dar, die zweite Doppelsäule den Messwert 2 Stunden nach, die dritte Doppelsäule den Messwert 6 Stunden nach und die vierte Doppelsäule den Messwert 12 Stunden nach Nitateinnahme dar.

Die Standardabweichung wird als senkrechte Linie auf jeder Säule dargestellt.

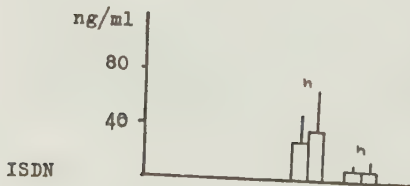
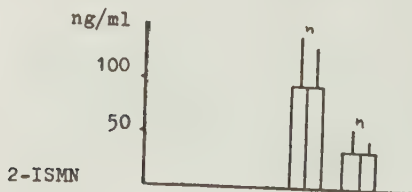
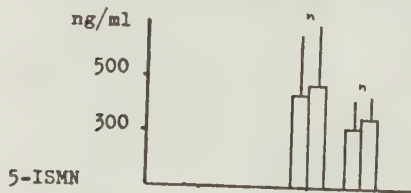
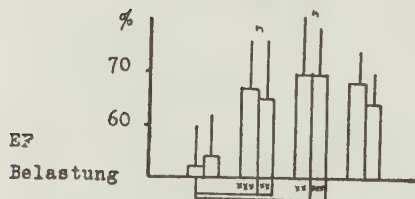
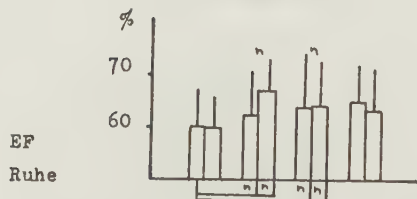
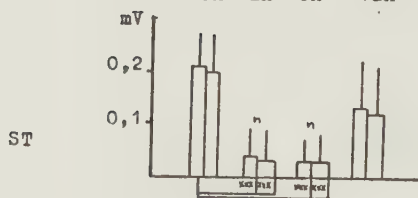
Die Ergebnisse des gepaarten T-Testes - korrigiert nach Bonferoni - werden bezeichnet als:

- n = nicht signifikant
- * = signifikant auf dem 5%-Niveau
- ** = signifikant auf dem 1%-Niveau
- *** = signifikant auf dem 0,1%-Niveau



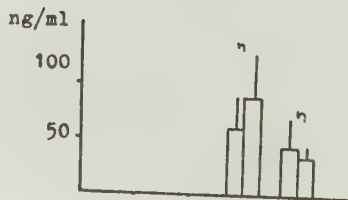
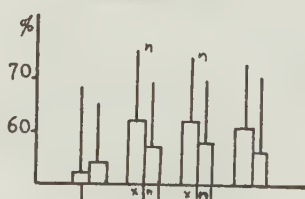
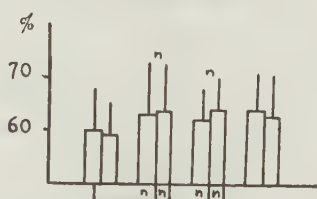
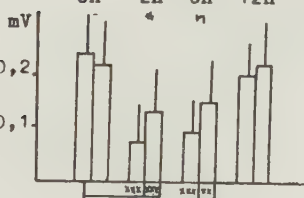
1x80mg-Gruppe

0h 2h 6h 12h



2x80mg-Gruppe

0h 2h 6h 12h



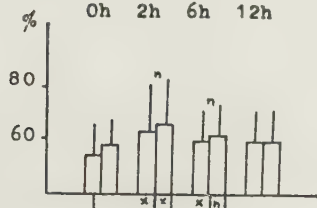
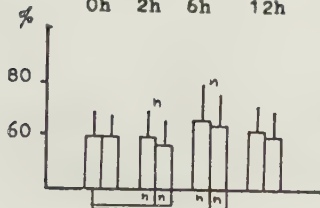
1x80mg-Gruppe

2x80mg-Gruppe

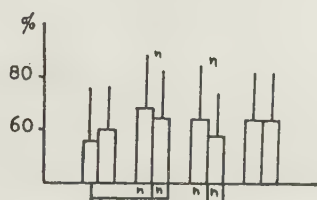
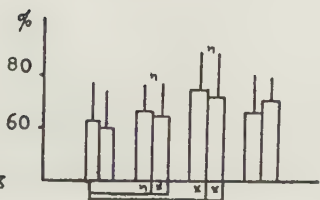
0h 2h 6h 12h

0h 2h 6h 12h

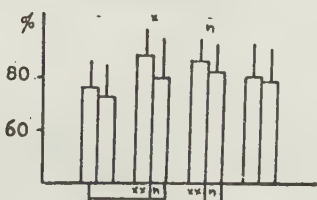
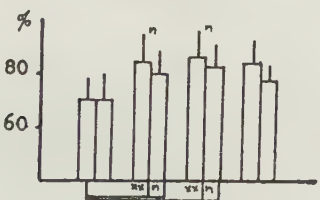
AS
Ruhe



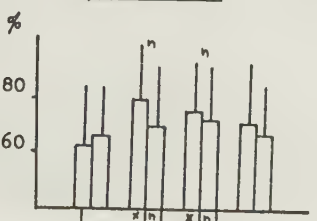
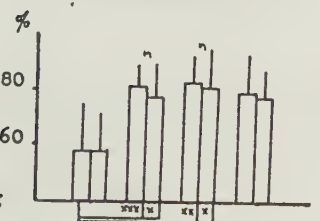
AS
Belastung



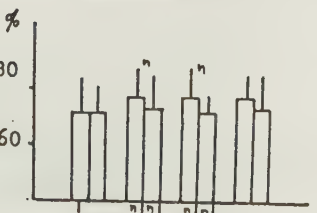
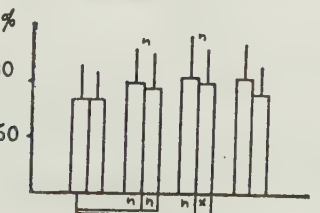
AI
Ruhe



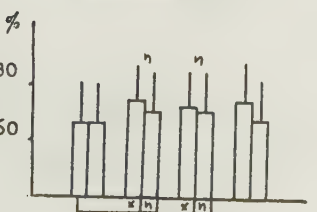
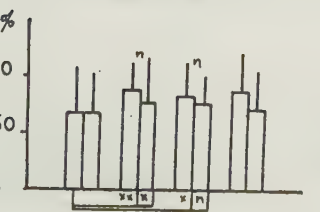
AI
Belastung

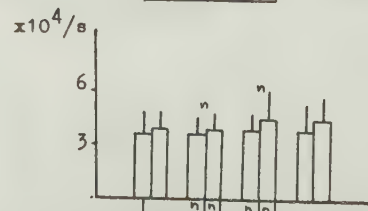
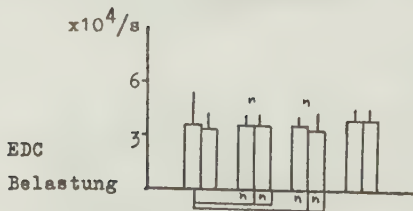
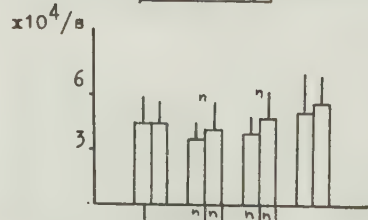
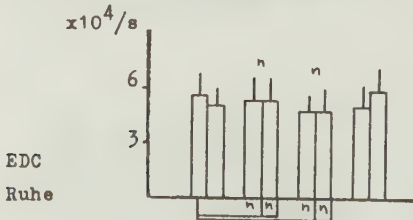
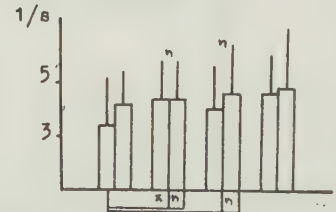
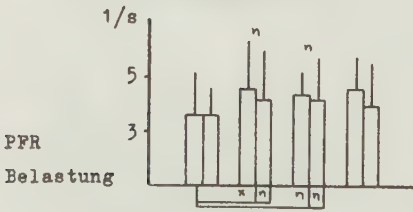
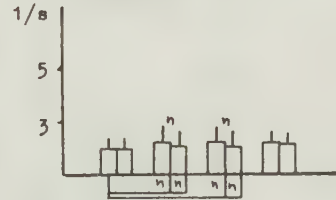
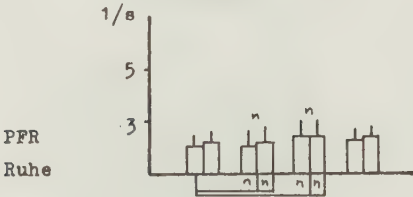
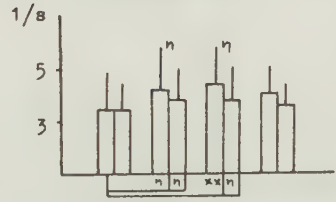
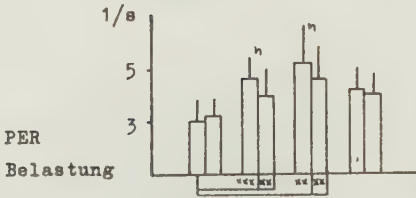
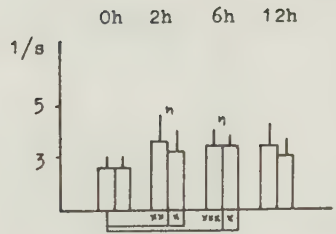
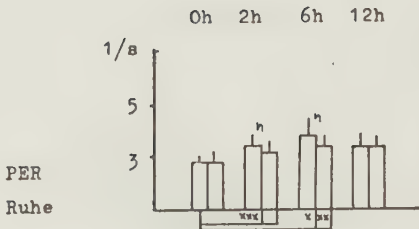


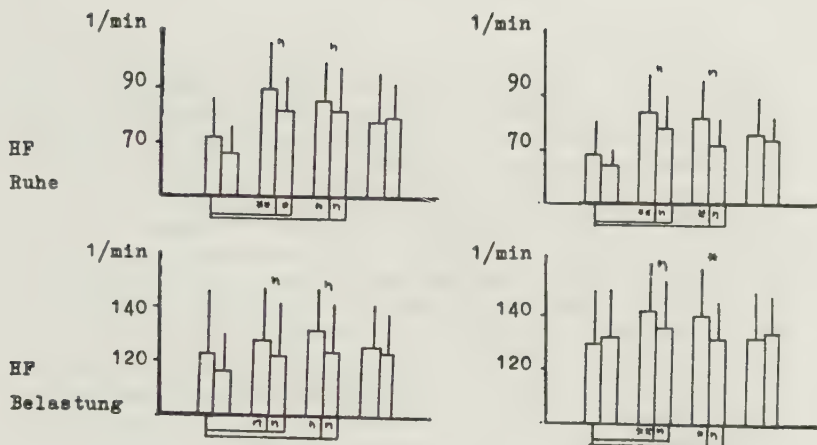
PL
Ruhe



PL
Belastung







3.4. Compliance-Kontrolle

Von 572 zu erwartenden Proben (22 Patienten x 13 Tage x 2 Proben pro Tag) erreichten 561 die Prüfer. Bezüglich der 11 ausstehenden Proben gaben die Patienten teils an, dass sie vergessen hätten eine Urinprobe abzufüllen, teils, dass sie die Proben abgeschickt hätten und diese auf dem Postweg verloren gegangen sein müssten.

Von den 561 erhaltenen Proben waren 543 eindeutig positiv, d.h. eine sichere Fluoreszenz war in der Probe nachweisbar, 16 fraglich positiv und 2 eindeutig negativ. Angenommen den ungünstigsten Fall, nämlich, dass ausser den eindeutig negativen Proben auch die fraglich positiven und diejenigen, die die Prüfer nicht erreicht haben, als Ausdruck der Nichteinnahme von Tabletten zu werten sind, würde sich immer noch eine Compliance von 95% ergeben.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse

Die statistische Analyse der Nitratwirkung auf die entscheidenden Parameter ST-Streckensenkung und globale linksventrikuläre Auswurf-fraction zeigt bei der 2x80mg-Gruppe eine Reduktion der Nitratwirkung um ca. 40%. In der 1x80mg-Gruppe findet sich eine unverändert erhaltene Nitratwirkung.

Es ist somit in der 2x80mg-Gruppe zu einer Wirkungsabschwächung, aber zu keinem Wirkungsverlust, bezüglich der antiischämischen Nitratwirkung gekommen, während in der 1x80mg-Gruppe kein Unterschied zwischen der akuten und chronischen Nitratwirkung zu beobachten ist.

4.1.1. Statistik

Statistische Signifikanz erreicht diese Reduktion der antiischämischen Nitratwirkung bei der 2x80mg-Gruppe nur bei einigen Werten, während sich für die meisten untersuchten Parameter eine tendenzielle Wirkungsabschwächung ohne Erreichen statistischer Signifikanz ergibt. Eine tendenzielle Wirkungsabschwächung ohne Erreichen statistischer Signifikanz ist für sich genommen selbstverständlich nicht aussagekräftig. Das ausnahmslos parallele Verhalten der mit verschiedenen Methoden (EKG, Radionuklidventrikulographie) und zu verschiedenen Zeitpunkten (2 und 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) aufgezeichneten Parameter sichert jedoch die Nicht-Zufälligkeit dieser Tendenzen, ohne dass das in statistischer Signifikanz auszudrücken wäre.

4.1.2. Einzelwerte

Die Betrachtung der Einzelwerte zeigt eine Zunahme der ST-Streckensenkung und eine Abnahme der Belastungsauswurfraction am Untersuchungstag I gegenüber Untersuchungstag II in der 2x80mg-Gruppe, während in der 2x80mg-Gruppe nur systematische Abweichungen zu sehen sind.

Eine Aussage über Toleranzentwicklung beim Einzelpatienten kann jedoch nicht gemacht werden, da die zu beurteilenden Veränderungen in der Grössenordnung der methodischen Schwankungen liegen. Konkret gesagt kann - bei einer angenommenen Messgenauigkeit der Auswurfraction von $\pm 5\%$ - einer gemessenen Differenz von 10% eine reale Differenz von 0 bis 20% zugrunde liegen. Entsprechendes gilt für die ST-Streckensenkung.

Die drei Fälle von Abnahme der Auswurfraction von grösser/gleich 10% bei der chronischen Testung in der 1x80mg-Gruppe sind wohl auch eher als methodische Schwankung, denn als Fälle von echter Toleranzentwicklung zu interpretieren.

So ist auch anhand unseres Datenmaterials keine Aussage darüber zu machen, ob es Patienten gibt, die keine Toleranz entwickeln und andere, die vollständigen Wirkungsverlust zeigen, oder ob bei allen Patienten eine etwa gleiche Wirkungsabschwächung eintritt. Unter Berücksichtigung der methodischen Schwankung sind unserer Daten mit Beidem vereinbar.

4.2. Patient compliance

Die Patient compliance, direkt bestimmt durch den Riboflavin-nachweis in den Urinproben war sehr gut. Die Patient compliance ist allerdings bei gefundener Toleranzentwicklung nur von untergeordneter Bedeutung, da selbst eine schlechte Patient compliance diesen Befund nicht in Frage stellen würde. Umgekehrt ist bei Studien, die keine Toleranzentwicklung finden genau zu untersuchen, ob eine schlechte Patient compliance nicht die in Wirklichkeit vorhandene Toleranzentwicklung verdeckt.

4.3. Methodik

4.3.1. Prüfparameter

Der Grundgedanke bei der Auswahl der Prüfparameter war, mit nicht-invasiven Methoden eine möglichst grosse Anzahl von objektiven Prüfparametern zu erfassen. Entscheidende Bedeutung messen wir dabei den Parametern ST-Streckensenkung und globale linksventrikuläre Auswurffraktion bei. Der Stellenwert der regionalen Auswurffraktion und der maximalen Auswurf- und Füllungsrate als Ischämieparameter bleibt noch zu definieren. In unserem Datenmaterial verhalten sich diese Parameter durchaus parallel zu den beiden besser untersuchten Ischämieparametern. Die enddiastolischen Counts dienen als Mass für das enddiastolische linksventrikuläre Volumen. Die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie Herzfrequenz werden mitbestimmt um zu prüfen, ob sich eventuell eine Toleranz bezüglich der Kreislaufwirkung des ISDN ohne Toleranz bezüglich der antiischämischen Wirkung entwickelt.

Subjektive Ischämieparameter wie AP-Häufigkeit und Belastungstoleranz werden nicht berücksichtigt.

Ein solches Vorgehen wird häufig mit der Frage "Wollen wir eigentlich Angina pectoris oder ST-Streckensenkung behandeln" kritisiert. Die Frage ist wichtig, aber nicht nur im Sinn des Fragestellers zu beantworten.

Mit einer hohen Wahrscheinlichkeit kann unterstellt werden, dass - bei angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung - ST-Streckensenkung und globale linksventrikuläre Auswurffraktion zuverlässige Parameter zur Objektivierung transienter Ischämie sind. Diese Zeichen der transienten Ischämie können auch ohne symptomatische Angina pectoris auftreten.

Die Frage ob subjektive oder objektive Parameter das entscheidende Kriterium zur Beurteilung der antiischämischen Nitratwirkung sind hängt dann aber davon ab

ob 1.) transiente Ischämie nur subjektiv beeinträchtigend (Angina pectoris) oder auch objektiv schädigend (Herzmuskelschädigung) ist,

ob 2.) transiente Ischämie ohne Angina pectoris (stille Ischämie) häufig ist und welchen Stellenwert sie hat und ob 3.) - falls eine objektiv schädigende Wirkung der transienten Ischämie vorhanden ist - diese durch anti-ischämische Therapie mit Nitraten verhindert werden kann.

ad 1.) Die cardiomyopathieähnliche Verlaufsform der koronaren Herzerkrankung (d.h. Myokardinsuffizienz ohne Infarkt) spricht dafür, dass eine objektive Herzmuskelschädigung auftreten kann, die Tatsache, dass Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung häufig eine gute linksventrikuläre Funktion in Ruhe haben spricht zumindest dagegen, dass sie häufig ist.

ad 2.) Die wenigen - erst seit der Einführung des Langzeit-ST-Streckenmonitoring möglichen Studien darüber sprechen dafür,

dass transiente Ischämien ohne Angina-pectoris-Anfälle viel häufiger sind als Angina-pectoris-Anfälle (15, 38). Die Methode ist jedoch zu neu um daraus endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen, ausserdem ist nicht klar, ob "silent ischemia" die Folge von nur geringem Ischämieausmass oder von veränderter Schmerzperzeption ist.

ad 3.) Es gibt keine gesicherten Daten zu der Frage, ob die Langzeitprognose der koronaren Herzerkrankung durch Nitrate beeinflusst wird.

Unserem Vorgehen, die objektiven Parameter als Massstab der Nitratwirkung zu nehmen liegt somit die zwar nicht bewiesene, aber pragmatisch sinnvolle Prämisse zugrunde, dass Ischämie, unabhängig davon, ob sie mit Angina pectoris einhergeht, behandlungsbedürftig ist und eine solche Behandlung auch langfristig dem Patienten nützt.

4.3.2. Anlage der Studie

Folgende Kriterien sollten beim Design einer Studie zum Thema Nitrattoleranz erfüllt sein:

- Die Patienten sollten randomisiert in zwei Gruppen - Medikamentengruppe und Placebogruppe oder zwei Medikamentengruppen mit verschiedener Dosierung - eingeteilt werden.

- Die Studie soll doppelblind bezüglich Befunderhebung sein und alle Auswertungen sollen blind erfolgen, insbesondere soll der Auswerter nicht wissen, ob der auszuwertende Befund von der akuten oder von der chronischen Testung stammt.

- Eine Testung der akuten Nitratwirkung, der eine mehrtägige medikamentenfreie Phase vorangeht, muss durchgeführt werden. Die Testung der akuten Nitratwirkung muss bei der ersten Nitrat-einnahme nach der medikamentenfreien Phase erfolgen, da der Zeitraum innerhalb dessen klinisch fassbare Toleranzphänomene auftreten können nicht bekannt ist.

- Bei der Testung der chronischen Nitratwirkung müssen die Dosierungsintervalle genau eingehalten werden, eine über das geprüfte Dosisintervall hinausgehende Nitratpause vor der chronischen Testung darf nicht eingelegt werden, da unbekannt ist, innerhalb von welchem Zeitraum bei einmal eingetretener Nitrat-toleranz das vasculäre Ansprechen auf Nitrate wiederhergestellt wird.

- Eine zuverlässige Compliance-Kontrolle muss durchgeführt werden.

Ein Cross-over-Design ist für die Frage "Toleranz ja oder nein?" weder bei der Testung von einer Medikamentengruppe und einer Placebogruppe, noch bei der Testung zweier verschiedener Dosierungen notwendig, da in jedem Fall die akuten und chronischen Werte innerhalb einer Gruppe gegeneinander getestet werden. Es kann aber - wie in unserem Fall - bei der Testung zweier Dosierungen gegeneinander durch Unterschiede in den durch Randomisierung entstandenen Gruppen zu einer Nicht-Eindeutigkeit bezüg-

lich der Bedingungen für die Entstehung von Nitrattoleranz kommen (s.4.4.).

Auf eine Placebo-Gruppe wurde in unserer Studie bewusst verzichtet, da es sich durchwegs um Patienten mit einer ernstzunehmenden koronaren Herzerkrankung handelt und eine Testung von zwei verschiedenen Dosierungen gegeneinander ethisch besser vertretbar und medizinisch genauso aussagekräftig ist. Der medikamentenfrei Wert (untersuchungstag I, 0 Stunden) wird anstelle der Placebo-Werte als Masstab für den unbehandelten Zustand des Patienten genommen. Die mehrfache Verwendung dieses Wertes in der statistischen Auswertung (bei unserer Fragestellung an die Statistik maximal fünf mal) muss allerdings bei der Festlegung des Signifikanzniveaus berücksichtigt werden (s.2.4.).

4.4. Unterschiede in den Gruppen

Tendenziell unterscheidet sich die 2x80mg-Gruppe von der 1x80mg-Gruppe am Untersuchungstag I d.h. unter gleichen Bedingungen nach mehrtägiger Nitratpause dadurch, dass durchschnittlich die ST-Streckensenkung unter Belastung sowohl ohne ISDN als auch nach ISDN-Gabe grösser ist.

- ein schlechteres Ansprechen der Auswurffrac tion auf die Nitratgabe vorliegt (Die Belastungs-Auswurffrac tion wird in Gruppe II um 10% durch Nitrat-Gabe verbessert gegenüber 15% in Gruppe I)

- eine veränderte Nitratpharmakokinetik vorliegt, nämlich der für die Langzeitwirkung wohl entscheidende 5-ISMN-Spiegel nach 6 Stunden deutlich niedriger liegt als in Gruppe I, dann aber ein langsamer Abfall des Spiegels erfolgt.

Diese auffälligen Abweichungen der Mittelwerte ergeben bei statistischen Prüfung mit dem T-Test für ungepaarte Stichproben keine Signifikanzen. Das widerlegt die Existenz dieser Unterschiede jedoch nicht sicher, sondern ist möglicherweise Folge der grossen Streuung der Mittelwerte.

Die mögliche Verschiedenheit der durch Randomisierung entstandenen Gruppen ändert nichts an der Tatsache, dass sich in der 2x80mg-Gruppe Toleranz entwickelt hat, da die Feststellung von Toleranz nur durch den Vergleich der akuten und chronischen Werte innerhalb einer Gruppe erfolgt. Es kann jedoch aufgrund der Verschiedenheit der Gruppen keine sicher Aussage über die Bedingung für die Entstehung von Nitrattoleranz gemacht werden. Da sich beide Gruppen sowohl in dem Nitrat-Dosierungsintervall, möglicherweise aber auch im Ausmass der ST-Streckensenkung unter Belastung, dem Ansprechen der Belastungsauswurffrac tion auf die Nitratgabe sowie der Nitrat-Pharmakokinetik unterscheiden, könnte jeder dieser unterschiedlichen Faktoren allein oder in Kombination mit den anderen die entscheidende Bedingung für die Entstehung von Nitrattoleranz sein. Aufgrund der theoretischen Vorstellungen über die Entstehung von Nitrattoleranz (s.4.6.) und der Erfahrung anderer Gruppen mit hoher und niedriger Nitratdosierung (25,35), ist das unterschiedliche Nitrat-Dosierungs-

Intervall, bzw. die unterschiedliche Nitrattagesdosis, wohl als der entscheidende Faktor anzusehen. Diese Aussage kann aber nicht allein mit unserem Datenmaterial gesichert werden.

4.5. Aktueller Stand der Diskussion um Nitrattoleranz
Vollständigen Verlust der antianginösen Nitratwirkung fanden Blasini und Rudolph (6, 7, 35). Ihre erste Studie zur Frage der Nitrattoleranz, durchgeführt mit 3x20, 3x40 und 3x60mg ISDN ret., wurde kritisiert, weil die Patienten nicht akut mit ISDN untersucht wurden. In einer neueren Studie, die mit akuter und chronischer Testung aller Patienten durchgeführt wurde, fanden die Autoren jedoch, bei Gabe von 4x40mg nicht retardiertem ISDN, das gleiche Ergebnis. Bei Gabe von 2x20mg nicht-retardiertem ISDN morgens und mittags fanden sie hingegen keine Toleranzentwicklung (35). Über eine Abschwächung der antianginösen Wirkung berichteten mehrere Arbeitsgruppen. Thadany und Parker (43,44) fanden bei einer chronischen Dosierung von 4x15, 4x30, 4x60 und 4x120mg ISDN ret. eine Verkürzung der Nitratwirkung in Bezug auf Belastbarkeit am Laufband auf 2 Stunden gegenüber 6 Stunden bei akuter Nitratgabe. Tauchert u.a. (42) fanden eine Abschwächung der Nitratwirkung auf den Pulmonalarterien-Druck unter Belastung bei Koronarpatienten bei chronischer Gabe von 3x50mg Isosorbiddinitrat. Jansen und Tauchert untersuchten die Wirkung von chronischer ISDN-Gabe bei einer Gruppe mit 3x60mg und einer Gruppe mit 3x20mg auf die Arbeitskapazität und den Pulmonalarteriendruck. Sie fanden einen deutlichen Rückgang der Nitratwirkung bei chronischer Gabe in der 3x60mg-Gruppe, während sich in der 3x20mg-Gruppe keine Anzeichen für einen Wirkungsverlust ergaben (24,25). In unserer Studie beobachteten wir eine abgeschwächte Nitratwirkung auf die ST-Streckensenkung in der 2x80mg Gruppe, bei vollständig erhaltener Wirkung in der 1x80mg-Gruppe. Silber fand in einer neueren Studie mit Gabe von 80mg ISDN ret. morgens und am frühen Nachmittag keine Toleranzentwicklung (40).

Die Mehrzahl der Autoren berichten jedoch über nicht-abgeschwächte Wirkung bei chronischer Nitratgabe (3,4,5,12,13,28,33,36,37,48). Die divergierenden Ergebnisse sind nicht allein durch die Wahl der Einzel-Dosis, des Dosierungsintervalls, die Verwendung von retardierten oder nicht-retardierten Nitraten, die Wahl der Prüfparameter oder den Belastungsplatz zu erklären.

Eine Studie findet bereits bei 3x20mg ISDN ret. vollständige Toleranz (6), während eine andere bei einer Dosis von 6x40mg noch vollständig erhaltene Wirkung findet (37). Auch bei der Verwendung von nicht retardiertem ISDN wird Toleranz gefunden (35).

Die von den Patienten angegebene AP-Häufigkeit unter chronischer Nitratgabe wird von den einen als hochsignifikant erniedrigt (36), von den anderen als nicht verschieden von Placebo beschrieben (35). Mehrere Autoren fanden voll erhaltene Belastungstoleranz (12,13,48), während andere eine abgeschwächte Belastungstoleranz, bzw eine Verkürzung der nitratbedingten Verbesserung der Belastungstoleranz

(19,43,44) bei chronischer Gabe fanden.

Die Reduktion der ST-Streckensenkung wird von einigen Arbeitsgruppen bei chronischer Gabe als unverändert (3,4,5,28, 33,36,37,48), von anderen als abgeschwächt (eigene Studie), von anderen als nicht mehr nachweisbar (6,7,35,43,44) beschrieben.

Die Normalisierung der Pulmonalarteriendrucke unter Belastung wird von einer Gruppe als unverändert (33), von anderen als gemindert (42) beobachtet.

Als Belastungsplätze wurden Fahrradergometer mit Beinen über dem Herzniveau (6,7,35), Fahrradergometer mit Beinen unter dem Herzniveau (eigene Studie), Kletterstufe (36,37) oder Laufband verwendet (43,44). Ein Zusammenhang zu gefundener, bzw. nicht gefundener Toleranzentwicklung lässt sich nicht herstellen. Schwächen im Studiendesign finden sich auf beiden Seiten. Eine akute Testung, d.h. ohne Nitratgabe in den vorhergehenden Tagen fehlte - neben der bereits erwähnten Studie von Blasini e.a. - auch bei beiden Studien von Schneider und Kaltenbach. Bei ihrer ersten Studie wurde die "Akut-Testung" erst nach einer Woche durchgeführt, bei der zweiten Studie erst bei der zweiten Nitrat-tagesdosis (36,37)

Becker (3) wurde kritisiert, weil er die Bestimmung der chronischen Werte nach einer 24-stündigen Nitratpause durchgeführt hatte, eine Zeitspanne von der - in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen - gut vorstellbar ist, dass sie ausreicht, um das vasculäre Ansprechen auf Nitrate bei eingetretener Nitrattoleranz wiederherzustellen. In einer neueren Studie wurden keine solchen Nitrat-Pausen vor den Messungen der chronischen Werte eingelegt, der Autor kam jedoch zu den gleichen Ergebnissen (5).

Auch Danahy (12) legte in seiner Studie eine 14-stündige Nitrat-pause vor der chronischen Testung ein (bei einem gestestetem Dosierungsintervall von 6 Stunden), wodurch - gerade bei den von Danahy verwendeten relativ niedrigen Dosen (durchschnittlich 29mg ISDN, 4mal täglich) - Toleranzeffekte übersehen werden können.

Eine wichtige Bedeutung für die differierenden Ergebnisse könnte der Patientencompliance zukommen (46). Es wäre durchaus möglich, dass bei eingetretener Nitrattoleranz der Zeitraum bis zum vasculären Wiederansprechen auf Nitrate relativ kurz ist, und deshalb allein durch schlechte Patientencompliance Toleranzphänomene nicht erfasst wurden. Wir führten deshalb Compliance-Kontrollen mit Riboflavin durch. Es wurde allerdings auch von einer Arbeitsgruppe, die keine Toleranzentwicklung fand, solche Compliance-Kontrollen durchgeführt und eine gute Compliance beobachtet (37). 4.6.Theoretische Vorstellungen über die Entwicklung von Nitrat-toleranz

Unter Toleranz versteht man die Abschwächung der Wirkung einer bestimmten Einzeldosis eines Medikaments bei chronischer Gabe gegenüber akuter Gabe.

Bei pharmakologischer Charakterisierung von Toleranzphänomenen ist prinzipiell zwischen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Toleranz zu unterscheiden.

Bei der ersteren handelt es sich um eine Wirkungsabschwächung durch verminderte Konzentration des Pharmakons am Ort der Wirkung, beim zweiten um ein vermindertes Ansprechen des Rezeptororgans bei gleichbleibender Konzentration am Ort der Wirkung. Von echter Toleranz ist die sogenannte Pseudotoleranz abzugrenzen, es handelt sich dabei - exakter ausgedrückt - um Adaptation durch Gegenregulation.

In der Diskussion um Nitratoleranz hat sich der Begriff der partiellen Toleranz eingebürgert. Er meint die von vielen Autoren beobachtete Toleranzentwicklung bezüglich Blutdruck und Frequenzverhalten bei voll erhaltener antiischämischer Wirkung. (Leider wurde der Begriff "partial tolerance" von Thadany (41,42) auch verwendet um die von ihm beobachtete Verkürzung der Nitrat-Wirkungsdauer zu beschreiben).

Der Begriff der Kreuztoleranz meint im speziellen Fall der Nitrate ein Nicht-Ansprechen auf akut gegebenes Nitroglycerin bei eingetretener ISDN-Toleranz oder umgekehrt.

Fast alle Untersucher berichten, dass ein anfänglich beobachteter Blutdruckabfall und Frequenzanstieg bei chronischer Nitratgabe bald abgeschwächt oder nicht mehr nachweisbar ist. Diese Beobachtung wird von einigen Autoren als Adaptation interpretiert, von anderen als auf den arteriellen Schenkel beschränkte echte Toleranz. In einer Studie von Zelis (49) wird eine Toleranzentwicklung der venösen Kapazitätsgefäße bei erhaltener arterieller Reagibilität beobachtet, der initiale Blutdruckabfall bei Nitratgabe als Folge des verminderten Veno-Tonus interpretiert und die Verminderung des Blutdruckabfalls bei chronischer Nitratgabe als Folge des verminderten Ansprechens der venösen Gefäße. Needleman (30) untersuchte isolierte Aortenstreifen von Ratten, die vorher mit Glyceryl-Trinitrat vorbehandelt waren (100mg/kg Körpergewicht, subcutan, dreimal täglich über 2 Tage) gegen solche von nicht vorbehandelten Ratten. Die isolierten Aortenstreifen befanden sich in einer adrenalinhaltigen Lösung und wurden dadurch zu Kontraktion gebracht. Anschliessend wurde bestimmt, welche Glyceryltrinitrat-Konzentration in der Lösung notwendig ist, um eine 20-prozentige Relaxation des Aortenstreifens zu bewirken. Diese Konzentration war bei den Aortenstreifen der mit Glyceryltrinitrat vorbehandelten Ratten $2,5 \pm 0,3$ mg/liter, während sie bei den Aortenstreifen der Ratten, die keine Nitrate bekommen hatten $0,03 \pm 0,005$ mg/liter war. Interessanterweise konnte dieses Phänomen nicht induziert werden, wenn man die Aortenstreifen in vitro mit Glyceryltrinitrat vorbehandelte. Diese Tierexperimente, bei denen extrem hohe Glyceryltrinitratdosen verwendet wurden (auf das Körpergewicht des Menschen hochgerechnet wäre es eine Dosis von ca. 20 g Glyceryltrinitrat pro Tag) sind sicherlich nicht auf den Menschen übertragbar und beweisen nicht,

dass in vivo bei therapeutischen Dosen Nitrattoleranz eine Rolle spielt. Sie beweisen aber, da unter den Versuchsbedingungen keine Adaptationsmechanismen möglich sind, zumindest in vitro die Existenz von echter Toleranz.

Thadany und Parker (44) zeigten, dass bei chronischer Nitratgabe die ISDN-Spiegel ansteigen, was auch durch unsere Studie - zumindest bei der 2x80mg-Gruppe - bestätigt wird. Verminderte Aufnahme, beschleunigter Abbau oder Ausscheidung scheiden somit als Ursache für Nitrattoleranz aus. Eine pharmakokinetische Toleranz ist dennoch denkbar. Im Tierversuch ist die ISDN-Konzentration in venösen Kapazitätsgefäßen rund viermal so hoch wie im Plasma (47). Es wäre denkbar, dass Nitrattoleranz über eine Veränderung der ISDN - Verteilung mit erniedrigten Gewebsspiegeln und erhöhten Plasmaspiegeln entsteht (17), wodurch auch die Beobachtung von Thadany/Parker und unserer Arbeitsgruppe bezüglich erhöhten ISDN-Plasmaspiegeln bei Toleranz erklärt würde.

Die meisten Autoren vermuten jedoch pharmakodynamische Ursachen der Nitrattoleranz. Needleman (31,32) nahm an, dass Nitrattoleranz durch eine Verarmung von Schwefelwasserstoffgruppen im Bereich der Nitratrezeptoren entsteht. Neuere Studie (26) konnten jedoch nachweisen, dass in vitro maximale Nitrattoleranz schon erreicht ist, bevor eine Verminderung des Schwefelwasserstoffgehaltes im Gewebe nachweisbar ist.

Ignarro (21,22) wies die Bedeutung von S-nitrosothiol als aktives Zwischenprodukt der Nitratwirkung nach. Verminderte Bildung oder vermehrter Abbau solcher aktiven Zwischenprodukte könnte Ursache der Nitrattoleranz sein.

Böhme (8) und Kukovetz (27) zeigten, dass die Nitratwirkung direkt oder indirekt über eine Aktivierung der Guanylat-Cyclase und einen dadurch bedingten Umbau von GPT zu Cyclo-GMP entsteht. Eine Verarmung der glatten Muskulatur an GTP wäre als Ursache der Nitrat-toleranz denkbar.

Unter Vorstellung einer pharmakodynamischen Toleranz wären die erhöhten ISDN-Plasmaspiegel dann nicht Folge der Toleranz, sondern ursächlich. Nämlich dahingehend, dass über eine Kumulation dadurch bedingt ständig hohen Nitratspiegeln am Rezeptor ein vermindertes, bzw. aufgehobenes Ansprechen der Rezeptoren auf Nitrate resultiert. Dieser Mechanismus wäre abhängig von Einzeldosis und Dosierungsintervall und somit würde erklärt, warum z.B. bei einer Dosis von 1x80mg keine Toleranz beobachtet wurde.

Silber postuliert (40), dass zur Vermeidung von Nitrattoleranz die Einhaltung eines "nitratfreien Intervalls" erforderlich ist. Somit wäre nicht die Nitrat-Tagesdosis, sondern das Dosierungsintervall entscheidend. Durch eine Umverteilung einer Nitrat-tagesdosis von 160mg auf eine 80mg-Dosis am Morgen und Frühhachmittag anstelle einer 80mg-Dosis in 12-stündigen Abständen bzw. einer 40mg-Dosis in 6-stündigen Abständen wäre eine Toleranzentwicklung zu vermeiden. Es gibt jedoch keine Studie, die den Einfluss von verschiedenen Dosierungsintervallen bei identischer Tagesdosis am gleichen Patientengut untersucht.

4.7. Therapieempfehlung aufgrund unserer Studienergebnisse
Eine klare Therapieempfehlung ist aufgrund unserer Studie für Patienten mit einer stabilen Belastungs-Angina-Pectoris zu geben. Diese Patienten können mit einer morgendlichen 80mg-Dosis ISDN ret. effektiv und ohne Wirkungsverlust dauerhaft behandelt werden. Falls notwendig kann zusätzlich eine kontinuierliche Therapie mit Betablockern und/oder Calciumantagonisten durchgeführt werden.

Schwerer ist es eine Empfehlung für die Therapie der instabilen Angina pectoris zu geben. Man würde bei diesen Patienten natürlich eine 60-prozentige Nitratwirkung - also die bei unserer Studie durchschnittlich erhalten gebliebene Wirkung bei chronischer Gabe von 2x80mg ISDN ret. - rund um die Uhr einer 100-prozentigen Nitratwirkung über 12 Stunden vorziehen. Wir wissen aber nicht, ob bei allen Patienten eine etwa gleichmässige Wirkungsabschwächung eintritt, oder ob bei einigen Patienten vollständiger Wirkungsverlust vorkommt. Im zweiten Fall würde man durch die zusätzliche Nitratgabe abends einem Teil der Patienten schaden. Unsere Studie kann zu diesem Problem keine Antwort geben.

5. Zusammenfassung

Es war Ziel der vorliegenden Studie zu überprüfen, ob die antiischämische Wirkung einer 80mg-Tablette ISDN retard nach zweiwöchiger Einnahme in 12- bzw. 24-stündigen Abständen noch voll erhalten ist. Die Patienten wurden randomisiert in einer 1x80mg-Gruppe, d.h. morgens eine 80mg-Tablette ISDN retard und abends eine äusserlich identische Placebotablette, und eine 2x80mg-Gruppe, d.h. morgens und abends eine 80-mg-Tablette ISDN retard, eingeteilt. Als Prüfparameter der antiischämischen Wirkung dienten die Änderung der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung und die Änderung der gleichzeitig mittels Radionuklidventrikulographie bestimmten linksventrikulären Auswurf fraktion. Die Auswertung der ST-Streckensenkung erfolgte blind, die linksventrikuläre Auswurf fraktion wurde automatisch anhand eines klinisch erprobten Computerprogramms berechnet.

Bei den Patienten der 1x80mg-Gruppe war die antiischämische Nitratwirkung nach zweiwöchiger Einnahme unverändert erhalten. Bei den Patienten der 2x80mg-Gruppe fand sich eine Abschwächung der Nitratwirkung auf die gewählten Parameter um ca. 40%.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abrams, J.: Nitrat tolerance and dependence. Amer. Heart J. 99 (1980), 113.
- (2) Abrams, J.: Toleranzentstehung bei Langzeitnitraten? - Herz/ Kreislauf 14 (1982), 590.
- (3) Becker, H.-J., G. Walden, M. Kaltenbach: Gibt es eine Tachyphylaxie bzw. Gewöhnung bei der Behandlung der Angina pectoris mit Nitrokorpern? Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 82 (1976), 1208.
- (4) Becker H.-J., R. Meudt, S. Kretschmer, H. D. Hüwer: Tolerance in patients with coronary heart diseases under chronic treatment with isosorbide dinitrat? Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): (Steinkopff: Darmstadt 1983), 117.
- (5) Becker H.-J., W. A. Fach, J. Weil, H. D. Hüwer: Chronic treatment and tolerance with high doses of isosorbide dinitrate in a slow release form in patients with angina pectoris. Z. Kardiol. 72, Suppl. 3. 199-202 (1983), 199.
- (6) Blasini, R., U. Brügman, A. Mannes, K. L. Froer, D. Hall, W. Rudolph: Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. Herz 5 (1980), 298.
- (7) Blasini, R., K. L. Froer, G. Blümel, W. Rudolph: Wirkungsverlust von Isosorbiddinitrat bei der Langzeitbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Herz 7 (1982), 250.
- (8) Böhme, E. H. Graph, G. Schultz: Effects of sodium nitroprusside on other smooth muscle relaxants on cyclic GMP formation in smooth muscle and platelets. Advanc. Cyclic Nucleotides Re. 9. (1978), 131.
- (9) Brunner, D. J. Weisbord, N. Meshulam, S. Margulis: Unchanged efficacy of acute sublingual nitrate compounds during long term treatment with percutaneously applied isosorbidedinitrate ointment. in Lichtlen et al. (Ed): Nitrates III (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1981), 100.
- (10) Brunton, T. L.: Use of nitrate of amyl in angina pectoris. Lancet 1857/II, 97.
- (11) Bussman, W. D.: Anfalls- und Langzeitbehandlung der Angina pectoris mit Nitraten. Z. Kardiol. 72 (1983), 305.
- (12) Danahy, D. T., W. S. Aronow: Hemodynamics an antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. Circulation 56 (1977), 205.
- (13) Davidov, M. E., W. J. Mroczek: Effect of sustained release nitroglycerin on anginal frequency and exercise capacity. A double blind evaluation. Angiology 28 (1977), 181.
- (14) Distant, A., A. L'Abbate, C. Palombo, C. Michelassi, D. Rovai, M. A. Morales, F. Sabino, E. Moscarelli, M. Lombardie, A. Maseri: May prolonged high doses of nitrates cause tolerance? Preliminary results on the response to an additional dose by infusion. in Lichtlen P. R., et al. (Ed.): Nitrates III (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1981), 82.

- (15) Fox, K.M., J.E. Deanfield, C. Wright, P. Ribeiro, A. Maseri:
The effect of long-acting nitrates on ambulatory ECG-changes in patients with angina pectoris treated for one week.
In Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): Nitrates and nitrate tolerance in angina pectoris (a.a.O.), 153.
- (16) Fung, H.L., F. McNiff, D. Rigiello, A. Darke, J.O. Parker, U. Thadany: Pharmacokinetics and pharmacologic effects after single and chronic doses of isosorbide dinitrate. *Am.J. Cardiol.* 45 (1980), 438.
- (17) Fung, H.L.: Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate during tolerance development. In Kaltenbach, M.G. Kober (Eds.), a.a.O., 25.
- (18) Glantz, S.A.: Biostatistics: How to detect, correct and prevent errors in the medical literature. *Circulation* 61 (1980), 1.
- (19) Goldbarg, A.N., J.F. Moran, T.K. Butterfield, R. Nemickas, G. Bermudez: Therapie of angina pectoris with propranolol and long acting nitrates. *Circulation* 40 (1969), 847.
- (20) Hölz, L., Prof., Statistische Abteilung des Klinikums Grosshadern, 1984 (persönliches Gespräch)
- (21) Ignarro, L.J., H. Lipton: Requirement of thiols for activation of coronary arterial guanylat cyclase by glyceryl trinitrat and sodium nitrit. Possible involvement of S-nitrosothiols. *Biochem. biophys. Acta* (Amst.) 631 (1980), 221.
- (22) Ignarro, L.J., H. Lipton, J.C. Edwards, W.H. Baricos, A.L. Hyman, P.J. Kadowitz, C.A. Gruetter: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprussides and nitric oxide. Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 218 (1981), 739.
- (23) Jansen, W., A. Osterspey, M. Tauchert, G. Schmid, U. Schell, M. Fuchs, V. Hombach, H.H. Hilger: 5-Isosorbidmononitrat unter Ruhe und Belastungsbedingungen bei koronarer Herzerkrankung. *Dtsch. med. Wochenschrift* 107 (1982), 1499.
- (24) Jansen, W., T. Ulbrich, A. Osterspey, M. Metternich, S. Weste, V. Hombach, M. Fuchs, M. Tauchert, H.H. Hilger: Fehlende Toleranzentwicklung unter chronischer Behandlung mit täglich 60mg Isosorbiddinitrat oder 60mg Isosorbidmononitrat. *Herz/Kreislauf* 15 (1983), 338.
- (25) Jansen, W.M. Tauchert, M. Metternich, A. Osterspey, H.H. Hilger: Langzeitbehandlung mit 60mg/d oder 180mg/d Isosorbiddinitrat bei Koronarinsuffizienz. Abstracts der Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislauf-Forschung 1983, 357.
- (26) Keith, R.A., A.M. Burkman, T.D. Sokolsky, R.H. Fertel: Vascular tolerance to nitroglycerin and cyclic -GMP-generation in rat aortic smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 221 (1982), 525.
- (27) Kukovetz, W.R., S. Holzmann: Mechanism of nitrateinduced vasodilation and tolerance. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3. 1983, 14.
- (28) Lee, G., D.T. Mason, E.A. Amsterdam, R.R. Miller, A.N. DeMaria: Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. *Chest* 73 (1978), 327.

- (29) Livesley, B.P., P.F. Catley, R.C. Campbell, S. Oram: Double blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris.
- (30) Needleman, P., E.M. Johnson: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 184 (1973), 709.
- (31) Needleman, P., B. Jakschik, E.M. Johnson jr.: Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J. Pharm. exp. Ther.* 187 (1973), 324.
- (32) Needleman, P.: Tolerance to the vascular effects of glyceryl trinitrate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 171 (1970), 990.
- (33) Niederer, W., H.D. Bethge, K. Bachmann: Hemodynamic and ventricular dynamic investigations of nitrate tolerance. In Kaltenbach, M., G. Kober: Nitrates: an nitrate tolerance in angina pectoris (a.a.O.), 65.
- (34) Parker, J.O., H.L. Fung, D. Ruggirello, J.A. Stone: Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 50 (1974), 1074.
- (35) Rudolph, W., R. Blasini, R. Reiniger, U. Brüggmann: Tolerance development during isosorbide dinitrate treatment: Can it be circumvented? *Z. Kardiol.* 72, Suppl. III (1983), 195.
- (36) Schneider, W., A. Wietschorek, W.D. Bussmann, M. Kaltenbach: Long-term effects of high dose ISDN-Therapie in Patients with coronary heart disease. In Kaltenbach, M., G. Kober (Eds.): Nitrates and nitrate tolerance in angina pectoris (a.a.O.), 131.
- (37) Schneider, W., A. Wietschorek, W.D. Bussmann, M. Kaltenbach: Sustained antianginal efficacy of oral high-dose isosorbide dinitrate in patients with coronary heart diseases. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 259.
- (38) Shang, S.J., C.J. Pepine: Transient asymptomatic ST-segment-depression during daily activity.
- (39) Silber, S., M. Schwaiger, U. Klein, W. Rudolph: Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie. *Herz* 5 (1980), 146.
- (40) Silber, S.: Nitrattoleranz: Pro und Contra. *DMW* 28/29 (1984), 1124.
- (41) Sponer, G., D. Dietmann, D. Strein, W. Bartsch: Significance of dosage interval for the development of tolerance to isosorbide-5-mono-nitrate in unconscious dogs. *IRCS med Sci.* 9 (1981), 619.
- (42) Tauchert, M., W. Jansen, A. Osterspey, M. Fuchs, V. Hombach, H.H. Hilger: hemodynamic effects of 5-isosorbide mononitrate during acute and chronic administration. In Kaltenbach M., G. Kober: Nitrates and Nitrate tolerance (a.a.O.), 43.
- (43) Thadany, U.D. Manyari, J.O. Parker, H.L. Fung: Tolerance to the circulatory effects of oral isosorbide dinitrate. *Circulation* 61 (1980), 526.
- (44) Thadany, U., H.L. Fung, A.C. Darke, J.O. Parker: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris. Comparison of duration of action and dose response relation during acute and sustained therapy. *Amer. J. Cardiol.* 49 (1982), 411.
- (45) Wallenstein, S., C.L. Zucker, J.L. Fleiss: Some statistical methods

usefull in circulation research.Circulation research.Circulation research 47(1980),1.

(46)Weber,E.,U.Gundert-Remy,A.Schrey:Compliance stationärer und ambulanter Patienten -Ergebnisse eigener Studien. In Weber et al. (Ed.):Patientencompliance(Witzstrock:Baden-Baden 1977),45.

(47) Wildfeuer,A.,H.Laufen,U.Hofer,W.Fries,M.Leitold:Langzeittherapie mit Nitraten,Isosorbid-5-Mononitrat.Therapiewoche 32 (1982),4011.

(48)Winsor,T.H.J.Berger,:Oral nitroglycerin as prophylactic drug. Clinical.physiologic and statistical evidence of efficacy based on a thee phase esperimental design,Am.Heart J.90 (1975),611.

(49)Zelis,R.,D.T.Mason:Isosorbide dinitrate,Effect on the vasodilator response to nitroglycerin.J.Amer.med.Ass.234 (1975),166.

Lebenslauf

Ich wurde am 25.4.1958 als zweites Kind des Diakons Siegfried Krause und seiner Frau Gertraud, geborene Wittmann, in Steingaden, Kreis Schongau, geboren.

Vom September 1964 bis Juli 1968 ging ich in Schwabach zur Grundschule, vom September 1968 ab ins Gymnasium, das ich im Juni 1976 mit dem Abitur abschloss.

Im Oktober 1976 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, das ich im Oktober 1982 mit dem 3. Medizinischen Staatsexamen beendete.

Von Dezember 1982 bis September 1984 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München, davon die ersten 16 Monate im Rahmen meines Zivildienstes.

Ebenfalls an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München begann ich im April 1983 meine Dissertation.

Seit Oktober 1984 arbeite ich an der Abteilung für Infektionskrankheiten der Universitätsklinik in Genf, Schweiz.

